

Aus der Abteilung für Innere Medizin m. S. Hämatologie u. Onkologie
(Leiter Prof. Dr. H. Gerhartz)
am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Alexander

AMYLOIDOSE BEI LYMPHOGRANULOMATOSE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Frank von Au
aus Berlin

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Innere Medizin m. S. Hämatologie u. Onkologie
(Leiter Prof. Dr. H. Gerhartz)
am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Alexander

AMYLOIDOSE BEI LYMPHOGRANULOMATOSE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Frank von Au
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. H. Gerhartz

Korreferent: Prof. Dr. H. Riehm

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21.6.1977

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A Problemstellung	1
B Kasuistik und Ergebnisse	5
C Diskussion	14
D Zusammenfassung	28
E Literaturverzeichnis	29



A PROBLEMSTELLUNG

Ein gemeinsames Vorkommen von Amyloidose und Lymphogranulomatose ist sehr selten. Die wenigen Veröffentlichungen, die sich mit dem Zusammenhang von Amyloidose und Lymphogranulomatose beschäftigen, sind aber hauptsächlich vor 1960 erschienen. Inzwischen haben sich die Ansichten über die Amyloidose hinsichtlich Ätiologie, Therapie und Diagnosemöglichkeiten gewandelt. Dies rechtfertigt eine erneute Diskussion am Beispiel von 3 eigenen Verlaufsbeobachtungen und deren Vergleich mit den Schilderungen und Deutungen in der Literatur. Anliegen der Arbeit ist es weiterhin, Aussagen über die Symptome zu geben, die im Verlauf einer Lymphogranulomatose auf das Auftreten einer Amyloidose hinweisen sowie über die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens. Zugleich soll eine wertende Übersicht über die Theorien gegeben werden, die sich mit dem kausalen Zusammenhang zwischen Amyloidose und Lymphogranulomatose beschäftigen.

Amyloidose

"Amyloidose" umfaßt als Oberbegriff typische, atypische und sekundäre Krankheitsbilder, die mit der Einlagerung von Amyloid bzw. Paramyloid in die Grundsubstanz des Bindegewebes einhergehen (amyloide Degeneration, Wachsdegeneration). Das Amyloid hat keine festdefinierte Zusammensetzung, und selbst bei ein und demselben Amyloidose-Kranken kann die Amyloidzusammensetzung variieren. Die beiden Hauptkomponenten des Amyloids sind ein Eiweiß- und ein Kohlenhydratanteil vom Charakter eines sauren Glykoproteids mit gebundenen neutralen Zuckern und Aminozuckern. In der Aminosäurezusammensetzung entspricht das Amyloideiweiß den Globulinen, insbesondere den β -Globulinen des Serums (35, 36). Die Komponenten des Amyloids sind uronsäurehaltige Mucoide, hauptsächlich Chondroitinsulfat und Kohlenhydrat, das an neuraminsäurehaltige Mucoide gebunden ist und demnach als Mucoid-Eiweißkomplex klassifiziert werden kann.

Die färberischen Eigenschaften des Amyloids beruhen auf seiner

1. Rotfärbung durch Kongorot
2. Rotfärbung durch Gentianaviolett (Methylviolett) auf dem Boden einer Metachromasie, denn das Gewebe färbt sich blau
3. Braunfärbung durch Jodlösung
4. Blaufärbung in Jodschwefelsäure, sowie einer
5. positiven PAS-Reaktion als Hinweis auf den Kohlenhydratanteil (22)

Amyloid ist lichtmikroskopisch strukturlos, im Elektronenmikroskop hingegen zeigt es eine dichtliegende, z.T. parallel angeordnete und stark sich durchflechtende Faserstruktur. Dies gilt sowohl für menschliches als auch für experimentell erzeugtes Amyloid. Experimentell wurde bei längerer amyloiderzeugender Behandlung der Versuchstiere eine Zunahme der Dichte der Faserstruktur nachgewiesen (23).

Amyloidenthaltende Organe sind oft größer und fester. Bei gleichmäßigem Befall des Organs hat es im blutarmen Zustand eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Aussehen von Speck oder Wachs, im blutreichen mit der Schnittfläche von geräuchertem Schinken. Daher die Bezeichnungen Speckleber, Speckmilz, Wachsleber, Wachsmilz, Schinkenmilz. Beim Leberbefall findet sich das Amyloid subendothelial, also zwischen Leberzellbalken und Kapillarendothel sowie um die Zentralvenen. Beim Milzbefall unterscheidet man zwei Formen: die Sagomilz, bei der das Amyloid in den Follikeln gelegen ist, sowie die Schinkenmilz, bei der die rote Pulpa das Amyloid enthält, hingegen die Follikel frei sind. In den Nieren wird Amyloid an den Glomerulusschlingen in und um die Basalmembran eingelagert. Hierdurch werden die Glomerula eiweißdurchlässig, es kommt zur Proteinurie. Die Nieren können dabei vergrößert oder auch verkleinert sein (4).

Die Einteilung der Amyloidosen erfolgt nach dem Grundleiden, dem färberischen Verhalten sowie vorwiegend nach der Lokalisation, d.h. der Bevorzugung bestimmter Organe.

- a. Die typische Amyloidose (sekundäre-periretikuläre A. - generalisierte A.) geht stets mit einer generalisierten Ablagerung von Amyloid einher, vornehmlich in Milz, Leber, Nieren, Nebennieren und Lymphknoten. Das Amyloid zeigt die typischen färberischen Ei-

genschaften. Die sekundäre Amyloidose tritt im Gefolge einer zunächst im Vordergrund stehenden Grundkrankheit auf und kann sich nach deren Ausheilung zurückbilden.

- b. Bei der primären Amyloidose (atypische A. - perikollagene A. - Paramyloidose) fehlt eine solche Grundkrankheit. Sie ist wesentlich seltener und tritt meist tumorartig, nur gelegentlich auch generalisiert auf. Der Amyloidbefall betrifft vorwiegend Blutgefäße, Lunge, Zunge, Herz- und Skelettmuskulatur und Gastrointestinaltrakt, also zumeist Organe, die bei der sekundären typischen Amyloidose nicht befallen werden. Das Amyloid zeigt oft ein atypisches färberisches Verhalten. Hierher gehört auch die Altersamyloidose, bei der man Amyloid im Herzen und im Gehirn als Gefäßwandamyloid findet (24, 16).

Diese klassische Einteilung kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden (3, 8, 16). Es finden sich zu viele Überschneidungen hinsichtlich der Organverteilung, da "sekundäres" Amyloid häufig auch im Gastrointestinaltrakt, in den Blutgefäßen und im Herzen und das "primäre" Amyloid ebenso auch in den nach der klassischen Definition nur vom sekundären Amyloid befallenen Organen gefunden wird. Die Faserstruktur des Amyloids im Elektronenmikroskop ist bei beiden Formen die gleiche (5). Amyloid und Paramyloid lassen sich nicht mehr voneinander trennen (21). Der Wert der klassischen Einteilung beruht somit nur noch auf dem ätiologischen Hinweis, d.h. der Aussage über das Vorhandensein oder Fehlen einer Grundkrankheit.

Nach Bitter (3) stellt die Amyloidose die hauptsächliche Todesursache bei Patienten mit langdauernden, eitrigen Nekrotisierungsprozessen dar, insbesondere wenn eine Verbindung zur Haut besteht. Nach Cohen (8) können die folgenden Krankheiten durch die Ablagerung von Amyloid kompliziert werden:

1. Chronische Infektionen wie Bronchiektasien, Tbc, Lepra, Syphilis, Osteomyelitis, Aktinomykose.
2. Wahrscheinlich infektiöse Krankheiten wie Morbus Reiter und Morbus Whipple.

3. Bestimmte chronisch entzündliche Krankheiten wie die rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Colitis ulcerosa und die regionale Enteritis.
4. Bestimmte Neoplasien insbesondere die Lymphogranulomatose, das Plasmozytom und der Morbus Waldenström.
5. Stoffwechselkrankheiten: Diabetes mellitus.

Vereinzelt ist die Amyloidose auch bei Malaria und Leishmaniosis beobachtet worden (3).

B KASUISTIK UND ERGEBNISSE

Im Krankengut der Hämatolog.-onkol. Abteilung des Klinikum Westend der Freien Universität Berlin kamen im Beobachtungszeitraum von 1950 - 1974 3 Patienten zur Beobachtung, bei denen im Verlauf einer Lymphogranulomatose eine fortschreitende Amyloidose auftrat. Während des gleichen Zeitraumes wurden insg. 173 Patienten mit Lymphogranulomatose erfaßt und behandelt. Amyloidosen wurden ausschließlich bei Lymphogranulomaten beobachtet, jedoch nicht bei Retikulosarkomen (107 Pat.), Lymphosarkomen (16 Pat.) oder extramedullären Plasmacytomen (6 Pat.).

Häufigkeit von Amyloidosen und Lymphogranulomatosen

Die Amyloidose ist selten. Minkin (11) fand unter 10.144 Autopsien der Zeit von 1929 - 49 40 Amyloidosen, und zwar häufiger bei Männern als bei Frauen und bevorzugt in den mittleren Altersklassen. Dies wurde von Saks (14) bestätigt, der unter 33.936 Autopsienfällen aus der Zeit von 1929 - 50 163 Amyloidosen fand. Angaben zum kombinierten Auftreten von Amyloidose und Lymphogranulomatose gibt Saks (14) (1), der unter 8.757 Obduktionen 93 Amyloidosen fand und zwar 2 mal kombiniert mit einer Lymphogranulomatose (2 Pat.). Danlos (19) beobachtete von 1921 - 1946 in der Mayo-Klinik 30 Patienten mit einer sekundären Amyloidose, darunter 2 auch einer Lymphogranulomatose. Wildhaak (47) ermittelte unter 71 Lymphogranulomatose-Kranken 5 mit Amyloidose. Kimball (20) berichtet über 16 Amyloidosen unter 4.033 Obduktionen mit malignen Tumoren während der Jahre 1946 - 56, darunter 7 Lymphogranulomatosen (von 207 Pat.). Razis (33) fand unter 234 Lymphogranulomatose-Patienten bei der Sektion 5 mit sekundärer Amyloidose. Sehr hoch liegen Sternbergs (39) Angaben. Unter 52 Lymphogranulomatosen waren 6 mit Amyloidose. Bei Cardell (6) waren es 4 unter 22 Lymphogranulomatosen.

Die Häufigkeit der in der Literatur beschriebenen und durch Obduktion gesicherten Amyloidosen bei Lymphogranulompatienten beträgt einschließlich der eigenen Beobachtungen 4,2 % (Tab. I).

Wallace (46) brachte 1950 eine unvollständige Zusammenstellung der in der Literatur beschriebenen Fälle und kam auf 36, mit einem eigenen. Müller (32) führte diese Zusammenstellung weiter fort und ermittelte 1956 87 Fälle von M. Hodgkin mit Amyloidose in der Zeit von 1856 - 1956, einschließlich der von Wallace erfaßten.

Die Angaben von Härtter und Roth bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung der Amyloidose werden von Müller für die Amyloidose bei Lymphogranulomatose bestätigt. Sie zeigt auf, daß das männliche Geschlecht hierbei noch stärker betroffen ist als üblicherweise bei Amyloidose in Verbindung mit anderen Krankheiten, möglicherweise weil die Lymphogranulomatose beim Mann etwas häufiger auftritt.

Tab. I: Häufigkeit der Amyloidose bei Lymphogranulompatienten aufgrund des Obduktionsgutes

<u>Autor</u>	<u>Morbus Hodgkin</u>	<u>davon Amyloidosen</u>
Azzopardi	51	2
Wildhack	71	3
Kimball	207	7
Razis	234	5
Sternberg	52	6
Cardell	22	4
eigene	77	3
insgesamt	714	30

Eigene Beobachtungen

1. Pat. G. W.: 45-jähriger Mann. Erste subjektive Beschwerden Febr. 1959, erste Lymphome August 1959. Diagnosestellung im klinischen Stadium IIIb im August 59 durch Probeexcision eines supraclaviculären Lymphknotens links. Histologisch: Mischtyp. Weitere Lymphome waren rechts supraclaviculär, rechts axillär, sowie bds. inguinal in Erbs-

größe palpabel, röntgenologisch auch mediastinale nachweisbar. Mäßige Hepatosplenomegalie. Die Körpertemperatur betrug 39° C.

BSR: 135/140. Blutbild: 9,9 g% Hb, 4,96 Mill. Erythrozyten, 12.600 Leukozyten mit 2 % Stabkernigen, 77 % Segmentkernigen, 1 % Eosinophilen und 20 % Lymphozyten. 410.000 Thrombozyten. Mancke-Sommer 40 mg%, Gesamteiweiß 10,3 g%, Albumine 19 %, Globuline: Alpha-1 4 %, Alpha-2 10 %, Beta 18 %, Gamma 49 %.

Beginn der Chemotherapie mit Cyclophosphamid September 59. Nach 7,8 g Endoxan^R i.v. gute Remission mit weitgehendem Verschwinden der Lymphome und der Hepatosplenomegalie sowie der Allgemeinsymptome. Besserung der Anämie auf 13,7 g% Hb und normale Körpertemperatur, Mancke-Sommer 60 mg%. Der röntgenologische Befund war unverändert, die BSR nur geringgradig auf 117/123 gebessert.

Nach der Entlassung am 27.10.59 blieb der Patient in ambulanter Kontrolle und erhielt weitere 6,9 g Endoxan^R oral. Ende November 59 verspürte er einen Druckschmerz im oberen Epigastrium und erbrach wiederholt sofort nach der Nahrungsaufnahme. Ende Dezember klagte er über zunehmende Inappetenz und Gewichtsverlust. Am 14.1.60 traten erstmalig und anhaltend wässrig-breiige Durchfälle auf, die zur erneuten stationären Aufnahme im Januar 1960 führten.

Ödeme oder periphere Lymphknotenschwellungen waren nicht nachweisbar. Jedoch war die Hepatosplenomegalie wieder deutlich. Es bestand leichter Druckschmerz im linken oberen Abdomen. Hier war eine ca. pflaumengroße Resistenz zu palpieren. Der untere Leberrand war 4 cm unter dem Rippenbogen zu tasten, die Milz stieß an den Rippenbogen. Gewichtsabnahme von 6 kg. BSR 102/112, Blutbild: 12,6 g% Hb, 4, 26 Mill Erythrozyten, 11.200 Leukozyten, 428.000 Thrombozyten. Bilirubin direkt 0,71 mg%, indirekt 0,19 mg%, Rest-N 146 mg%, Harnstoff 232 mg%. Faktor II 73 %, Faktor V 90 %, Faktor VII 88 %, Thromboplastinzeit 54 %. Im Urin Spuren von Eiweiß. Im Harnsediment fanden sich granulierten Zylinder. Serumlabilitätsproben: Mancke-Sommer 100 mg%. Innerhalb weniger Tage verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten erheblich. Unter fortschreitendem Kreislaufversagen und Niereninsuffizienz verstarb der Patient am 27.1.60, 6 Monate nach der Diagnosestellung.

Bei der Obduktion fand sich eine im wesentlichen auf die Halsregion beschränkte Lymphogranulomatose mit relativ geringen, bis kirschgroßen Lymphomen beiderseits cervical und supraclaviculär. Histologisch ergab sich eine Aufhebung der normalen Lymphknotenstruktur durch ein polymorphes, zellreiches Granulationsgewebe mit reichlich Sternbergschen Riesenzellen, sog. Hodgkinzellen, eosinophilen Granulozyten und ausgedehnten hyalinisierten Bezirken. Darüberhinaus fand sich eine schwere generalisierte Amyloidose. In den hyalinisierten Bezirken innerhalb der lymphogranulomatös befallenen cervicalen und supraclaviculären Lymphknoten war eine kongorot- und methylviolett-positive Amyloidreaktion nachweisbar. Schwere Amyloid- Eiweiß- und Lipoidnephrose mit ausgedehnter intrakapillärer Amyloidose der Glomerula (Nierengewicht 420 g). In der Milz (Sagomilz von 135 g) beschränkte sich die Amyloidspeicherung auf die Follikel, in der Leber auf die Wand der Lappchenkapillaren im Bereich der Intermediärzonen mit geringer Atrophie der umgebenden Leberepithelien (Lebergewicht 1.100 g). Schwere Amyloidose der Nebennierenrinden. Geringe Amyloidablagerungen in der Muskelschicht des Dün- und Dickdarmes. Schwere nekrotisierende, subakute Enterocolitis.

1. Fall, 2. Fall: 19-jähriger Mann. Ende 1948 röntgenologisch größere mediastinale Lymphome festgestellt. Die Probeexcision eines Halslymphknotens ergab am 8.12.48 die Diagnose Lymphogranulomatose. Erste Chemotherapie mit Urethan. Mai 1950 Rezidiv mit massiven Lymphomen des Mediastinums und der Lungenhilus, sowie cervical und axillär beiderseits. Daraufhin Röntgentiefentherapie auf 7 Bestrahlungsfeldern mit insgesamt 9.400 r. Danach deutliche Rückbildung. Zweite Bestrahlungstherapie von Okt. - Dez. 1950 wegen noch geringer Lymphome im linken Hilus (auf drei Bestrahlungsfeldern insgesamt 3.000 r). Bei Abschluss der Behandlung waren Lymphknotenschwellungen nicht mehr palpabel, jedoch war der linke Hilus noch gering verbreitert und verdichtet. Der Patient blieb weitgehend symptomfrei, in der Remission ohne weitere Therapie.

Anfang Dezember 57 traten erstmals Knöchelödeme auf, die zunächst als Ausdruck einer Rechtsinsuffizienz gedeutet wurden. Anfang Februar 58

stationäre Aufnahme mit einem nephrotischen Syndrom mit hochgradiger Dysproteinämie und Hypalbuminämie, ausgedehnten Ödemen und beiderseitigen Pleuraergüssen. Ein Rezidiv der Lymphogranulomatose konnte nicht festgestellt werden. Massive Albuminurie (Esbach 12-14 ‰). Das Gesamteiweiß im Serum betrug zeitweilig 2 g%, der Rest-N stieg auf 108 mg%; im Blutbild zeigten sich eine mäßige Leukozytose und Anämie; im Serumweisenspiegel 30 y%, Cholesterin 208 mg%; im EKG fanden sich Zeichen einer schweren diffusen Myocardschädigung.

Der Patient erhielt nochdosiert ACTH und Prednison, sowie Plasma- und Bluttransfusionen, Herzglykoside und Diuretika, sowie Schilddrüsenhormone. Es kam jedoch nur zu einer geringen vorübergehenden Besserung. Vor allem gelang es nicht, einen Wandel der Dysproteinämie herbeizuführen. Während der Behandlung verlor der Patient 8,5 kg seines Gewichtes. Stationäre Übernahme des Patienten Mitte Mai 58 ohne klinische Anhaltspunkte für eine Lymphogranulomatose, insbesondere keine palpablen Lymphome. Es bestanden jedoch massive Beinödeme beiderseits mit Tachykardie und Hypotonie bei Herzstagnation. Es bestand eine mäßige Druckempfindlichkeit im ganzen Oberbauch, die Leber war im mittleren Anteil etwa 4 cm vergrößert, die Milz war nicht palpabel.

BSR 134/138, 10,2 g% Hb, Erythrozyten 3,85 Mill., Leukozyten 18.150 mit 18 % Stabkernigen, 55 % Segmentkernigen, 22 % Lymphozyten, 5 % Monozyten, 141.000 Thrombozyten. Gesamteiweiß 3,36 g%, Albumine 8 %, Globuline: Alpha-1 5 %, Alpha-2 52 %, Beta 21 %, Gamma 14 %. Mancke-Sommer 100 mg%, Weltmann KB: Flockungsgrenze 0. Massive Albuminurie von 12 ‰ Esbach, im Sediment reichlich Leukozyten, mehrere Erythrozyten, Bakterien und Epithelien. Cholesterin 360 mg%, Rest-N 50 mg%.

Das EKG ergab Zeichen für diffuse Myocardschädigung und coronare Durchblutungsnot. Das i. v. Pyelogramm zeigte eine stark vergrößerte, mangelhafte Ausscheidung beider Nieren, die vergrößert erschienen. Außerdem bestand eine beiderseitige feuchte Pleuritis mit geringer Ergußbildung. Eine mittels Albumin-J¹³¹ durchgeführte Plasmavolumenbestimmung ergab 3,2 l. Im Sternalpunktat fand sich eine leichte Vermehrung der Plasmazellen und der großen Retikulumzellen bei sonst normaler Hämopoese. Eine am 20.5. durchgeführte Kongorotprobe nach Benne-

hold erbrachte einen Schwund von 27 % nach einer Stunde. Unter der Diagnose einer Amyloidnephrose wurden Corticosteroide und ACTH verabfolgt. Trotzdem ging die Diurese weiterhin zurück. Als der Patient hellrotes Blut erbrach, wurden Blutkonserven verabfolgt. Sein Allgemeinzustand verschlechterte sich jedoch weiter. Bei häufigem Erbrechen Gewichtsverlust von 5 kg in drei Wochen. Das Gesamteiweiß sank Anfang Juni auf 3,7 g%, Albumine 20 %, Globuline: Alpha-1 5 %, Alpha-2 38 %, Beta 19 %, Gamma 18 %. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich weiter. Der Blutdruck sank sowohl systolisch als auch diastolisch ab. Trotz entsprechender Therapie kam es zu einer zunehmenden Niereninsuffizienz. Der Patient erbrach weiter Blut. Hb sank auf 5,4 g%, die Leukozyten stiegen auf 26.350, der Rest-N erreichte 137 mg%, Faktoren V und VII über 100 %, TPZ 94 %. Zwei Tage ante finem kam es zum Abgang von Teerstühlen. Unter den klinischen Zeichen der Urämie und Anurie verstarb der Patient am 10.6.58.

Die Obduktion bestätigte die Diagnose einer Lymphogranulomatose durch das Markweiß fleckförmig in der Milzpulpa ausgebreiteter, vernarbender Lymphogranulomate. Zugleich bestand eine floride Lymphogranulomatose in einzelnen, bis auf Walnußgröße geschwellenen parapancreatischen Lymphknoten. Histologisch fanden sich zahlreiche hyalinisierte und zentral v.a. verkalkte paratracheale Lymphknoten und ein unspezifisch vernarbtes Granulationsgewebe im Bereich der paraaortalen Lymphknoten. Darüberhinaus ergab sich eine generalisierte Amyloidose des Kapillar- und Arteriolesystems mit Amyloidablagerungen in den Follikeln und in der roten Pulpa der Milz, sowie in den Gefäßen der Leber, des Hohlens und der Niere. Amyloidablagerungen in den Pankreasinseln und in der Nebennierenrinde. Ausgedehnte Amyloidablagerungen in den Glomerulusskizzen der Nieren mit nachfolgender schwerer Erwerbsnephrose. Generalisierte hypoproteinämisches Ödeme. Pleuraergüsse beiderseits von je 500 ccm. Frisches markstückgroßes tiefes, auf das Pankreasgewebe penetrierendes Ulcus duodeni mit einem über dem Geschwürsgrund hervorragenden, erodierten Gefäß und Zeichen rezidivierender Ulcusblutungen. Schwere schleimige Gastritis. Schweres, toxisch bedingtes Lungenödem.

3. Pat. R. H.: 31-jährige Frau. 1950 erste Lymphome rechts cervical, die zunächst als Lymphknotentuberkulose gedeutet wurden. Rückbildung nach Tuberkulostatika und zwei Röntgenbestrahlungsserien. Juni 53 Hautjucken, morgendlicher Husten und starke Gewichtsabnahme sowie Belastungsdyspnoe. Die Probeexzision eines Lokalrezidivs ergab im November 1953 sowohl den Verdacht auf eine vernarbende Tuberkulose als auch auf eine Lymphogranulomatose. Weitere Lymphome cervical und supraclaviculär rechts. Blutsenkungsreaktion 118/126, Leukozytose um 13000. Das Röntgenbild zeigte ausgedehnte Infiltrationsbezirke inhomogener Struktur in beiden Lungengefeldern und sprach am ehesten für eine atypische Pneumonie auf dem Boden einer Lymphogranulomatose. Die erneute histologische Untersuchung eines Lymphoms lief wiederum keine eindeutige Diagnose zu, wies jedoch auf eine Lymphogranulomatose. Nach einer Chemotherapie mit TEM (20 mg) klinische Besserung.

Nach der Entlassung blieb die Patientin in ambulanter Kontrolle und erhielt weitere 18,5 mg TEM. In den folgenden Jahren war die Patientin wiederholt erneut in stationärer Behandlung, wobei die Beschwerden von seiten der Lunge im Vordergrund standen. Röntgenologisch wurde die Diagnose einer Wabenlunge gestellt.

Bei der 4. stationären Behandlung Anfang 1956 bestand erstmalig eine Hepatosplenomegalie, verbunden mit einer Aszites um 8.1 g/lb, einer Leukozytose um 35.000 und einer Thrombozytopenie um 110.000. Im Differenzialblutbild fand sich eine Lymphopenie von 9 % ohne Eosinophilie. Gesamteiweiß 7,5 g%, Albumine 36 %, Globuline: Alpha-1 7 %, Alpha-2 15 %, Beta 14 %, Gamma 28 %. Die Kongorotprobe ergab einen Farbstoffschwund von 35,9 % nach einer Stunde, 2 Monate später von 41 %. In den folgenden Monaten sank das Gesamteiweiß auf 4,5 g%. Zugleich traten Ödeme an beiden Unterschenkeln und starker Aszites auf, der punktiert werden mußte. Die Leberbiopsie ergab eine chronisch entzündliche Lebererkrankung vom cholangitischen Typ. Nachdem nun auch inguinal ein hühnereigroßes Lymphom aufgetreten war, wurde erneut eine Chemotherapie mit TEM (32,5 mg) durchgeführt, wodurch wiederum eine Rückbildung erreicht werden konnte.

Im August 1958 wurden die Lymphknotenschwellungen cervical, axillär und inguinal und die Unterschenkelödeme stärker, und die Lungeninfil-

trationen nahmen zu bei fortschreitender Reduzierung des Allgemein- und Ernährungszustandes. Die Leber war 2 cm unter dem rechten Rippenbogen zu tasten, die Milz stieß bei tiefer Inspiration deutlich an. BSR 88/123, 12,6 g% Hb, Leukozyten um 16.000. Gesamteiweiß 5,5 g%, Albumine 37 %, Globuline: Alpha-1 6 %, Alpha-2 16 %, Beta 14 %, Gamma 27 %, Mancke-Sommer: 20 mg%. Albuminurie von Esbach bis 9 ‰. Röntgenologisch wurde das Krankheitsbild als progressive Dystrophie gedeutet. Die erneute Probeexcision eines rechtsseitigen axillären Lymphknotens ergab nur mit Sicherheit das Vorliegen einer Lymphogranulomatose. Histologisch zeigten sich gewucherte Retikulumzellen, unter denen auch mehrkernige Elemente vom Sternberg Typ zu finden waren, sowie reichlich eosinophile Granulozyten, außerdem Plasmazellen und Lymphozyten.

Nach einer Chemotherapie mit Endoxan^P 3200 mg i. v. bildeten sich die generalisierten palpablen Lymphome auf Nussengröße zurück. Durch Diuretika, Aminocyclinfusionen und Bluttransfusionen konnte jedoch eine Ausbildung der Ödeme nur langsam erreicht werden. Die Kongorotprobe ergab im Oktober 1958 einen Schwund von 68 %. Während einer vorübergehenden analogen Weiterbehandlung kam es bald wieder zu einer Zunahme der Schwellung sowie einzelner Lymphome, so daß Ende November 1958 eine stationäre Aufnahme erforderlich wurde. Es bestanden Kachexie und schwere Dyspnoe, Alopecia, Anasarca und Subikterus der Skleren. Gonitien und Inguinal waren nur kleinste indurierte Lymphknoten-Schwellungen palpabel, in der linken Achselhöhle fand sich jedoch ein Nussgroßes Lymphom. Über beiden Lungen Bronchovesiculäres mit Gien, Brumen und Pfeiffen, stellenweise mit feuchten Basaleingorungen. Es bestand ein hochgradiger Ascites. BSR 112/128, 11,2 g% Hb, Leukozyten um 8000 mit 27 % Stäbkernigen, 67 % Segmentkernigen, 2 % Eosinophilen, 2 % Lymphozyten, 2 % Monozyten, 79000 Thrombozyten. Prothrombin 15 %, Faktor V 79 %, Faktor VII 17 %, Thromboplastinzeit 20 %. Gesamteiweiß unter 3,2 g%, Albumine 27 %, Globuline: Alpha-1 6 %, Alpha-2 29 %, Beta 16 %, Gamma 22 %. Albuminurie von Esbach 11 ‰. Im EKG zeigte sich eine diffuse Hypoxie des Herzmuskels mit Störung der Erregungsrückbildung.

Unter Diuretika und Bluttransfusionen kam es zur Ausschwemmung der Ödeme mit 7 kg Gewichtsabnahme. Das Blutbild besserte sich auf 15,4 g%

Hb bei 3.500 Leukozyten. Doch verstarb die Patientin unter dem Bild der progredienten Kreislaufinsuffizienz Mitte Dez. 58.

Die Obduktion erbrachte eine generalisierte Lymphogranulomatose mit knotiger Durchsetzung der Milz ("Bauernwürstmilz"), ausgedehnten lymphogranulomatösen Infiltrationen der Lungenobergeschosse und des rechten Lungenmittellappens in teils narbig-verschwielter, teils granulomatöser Form, sowie hochgradigen sekundär-fibrösen Lungengewebsveränderungen ("Wabenlunge") mit atypischer Lappung und sekundärer Überblähung, sowie schwerer chronischer, eitrig-schleimiger Bronchitis mit sackförmigen Bronchiektasen und Rechtshypertrophie des Herzens.

Lymphogranulomatöse Lymphknotendurchwucherung der Leberhilus mit infiltrativen Geschwulstwachstum in die Hilarportale und in das Leberparenchym mit cirrhotischen Umbau und feintropfiger diffuser Verfettung sowie zirkulationsbedingter Schwellung des linken Lungenlappens. Lymphogranulomatöse Nfortzdrüsenvergrößerung mit konsekutiver portaler Hypertension: Aszites (250 ml), Panikwassergewebseinwanderung, chron. Darmwandödem, Fibroadenie der Milz.

Amloidose des Kapillars und Arterienwandgewebes der Milz, der Leber und der Nieren. Glomeruläre Mesangioamloidose mit nachfolgender schwerer dysproteinämischer Nephrose. Ausgedehnte Anämie, beidseitiger Pleuraerguß (200 ml). Hyperregenerationsrisches rotes Knochenmark der Röhrenknochen mit fleckförmigen Nekrosen. Transfusionsmilz. Allgemeine hochgradige Kachexie.

C DISKUSSION

Die Ätiologie der Amyloidose ist unbekannt (8). Loeschke (25) betrachtete das Amyloid als Präzipitat einer Antigen-Antikörperreaktion. Wenn auch seine Auffassung in dieser Weise heute nicht mehr vertreten wird, so ist doch der zugrundeliegende Gedanke, nämlich, daß es sich bei der Amyloidbildung um ein immunologisches Geschehen handelt, bis heute erhalten geblieben.

Letterer (22) stellte 1925 erstmals die Theorie vom Zusammenhang zwischen Hyperglobulinämie und Amyloid auf. Aufgrund umfangreicher Versuche kam Schneider (36) zu der Auffassung, "daß der experimentellen Amyloidose ein Hyperimmunisierungsprozeß mit Nachweis von Antikörpern gegen Organgewebe und einer Ausfällung von Immunglobulinen in den Geweben zugrunde liegt". Als Beweis führt er unter anderem an, daß sich Bluteiweißeränderungen in der Phase der Amyloidablagerung und auch nach Amyloidbefall von Organen abspielen, die vor allem die Immunglobulingruppe betreffen. Ein andauerndes Versagen der Immunglobulinproduktion liegt seiner Meinung nach nicht vor. Es kommt allerdings vor, daß die Immunglobulinvermehrung zeitweise unterbrochen wird. Er erklärt dies damit, daß die Amyloidbildung und -ausfällung sowohl zur gleichen Zeit als auch hintereinander ablaufen können. Zum Zeitpunkt der Amyloidausfällung kommt es dann zur Immunglobulinverminderung. Das retikuläre Bindegewebe könnte als Abfänger und Anlagerungsfläche für diejenigen Anteile des Amyloids wirken, die aus dem Blute stammen.

Bei seinen Versuchen gelang es ihm auch, Isoantikörper im Serum der Tiere nachzuweisen, die einer amyloiderzeugenden Behandlung unterworfen waren. Er führt diesen Befund als Beweis für stattfindende Autoimmunisierungsprozesse an und wirft die Frage auf, "ob nicht nach Ingangsetzung des Sensibilisierungsprozesses durch Heteroantigene das Freiwerden von körpereigenen Antigenen ein wesentliches Stimulans zur Aufrechterhaltung der Sensibilisierung und zur Übersteigerung mit dem Resultat einer Amyloidose" sei.

Ein immunologisches Geschehen nimmt auch Strukov (40) an. Er kommt aufgrund experimenteller Untersuchungen an Kaninchen - die Amyloidose wurde durch Kasein hervorgerufen - zu der Überzeugung, daß die Amyloidose eine Autoimmunkrankheit sei.

Ein gutes Modell gibt die Theorie von Teilum (42), die sogenannte "two phase cellular theory of local secretions". Dieser Theorie wird breiteren Raum gegeben, weil sie auch zur Erklärung der Amyloidose bei Lymphogranulomatose herangezogen werden kann. Aus seinen experimentellen Daten folgert Teilum, daß der Prozeß der Amyloidbildung im Gewebe von einer biphasischen Entwicklung in der Funktion der proteinsynthetisierenden Mesenchymzellen (reticulo endothelialen Zellen) abhängt. Teilum nimmt zwei Phasen im Prozeß der Amyloidbildung an:

1. eine pyroninophile Phase mit Proliferation pyroninophiler Zellen, also von Zellen, die sich mit dem normalen Prozeß der Immunglobulin Produktion befassen als Antwort auf einen Antigenreiz, und Plasmazellen, verbunden mit einem Anstieg des Serum-Gammaglobulins.
2. eine Amyloidphase, die er abhängig macht von einer Unterdrückung der proliferierenden pyroninophilen Zellen. Diese Unterdrückung ist verbunden mit einer Abnahme des Gamma-Globulin-Spiegels im Serum.

Der Übergang von der 1. zur 2. Phase kann nun experimentell intensiviert werden durch Verabfolgung von Cortison oder Stickstoff-Lost. Das Amyloid wird demnach in situ durch bestimmte reticulo-endotheliale Zellen gebildet und zwar durch lokale Sekretion polysaccharidhaltiger Globuline. Diese bleiben neben diesen Zellen in unlöslicher Form liegen.

Die Ursache der Amyloidose ist dann ein Versagen der normalen Differenzierung und Reifung der plasmocytoiden und anderen pyroninophilen Zellen. Der Abfall des Serumglobulins wird als Folge der Hemmung der proteinsynthetisierenden Funktion der Zellen betrachtet.

Diese Theorie erklärt auch das äußerst seltene Vorkommen von Amyloidose bei Agammaglobulinämie (42, 41, 15, 12). Dieses kombinierte Auftreten wird von Teilum als Beweis gegen die Theorie angeführt, nach der die Hyperglobulinämie per se die Ursache der Amyloidose ist.

Kennedy (18) stellt die beiden Theorien gegenüber und schließt daraus

daß ein zirkulirender löslicher Vorläufer - es handelt sich um Glykoprotein, welches von Plasmazellen produziert wird - durch die Kapillarwand tritt und zum unlöslichen Amyloid wird. Diese Unlöslichkeit kommt zustande, weil die Kapillarendothelzellen lokal eine weitere Polysaccharidfraktion herstellen, die sich an das lösliche Glykoprotein anlagert und zum unlöslichen Präzipitat führt.

Cohen (8) bringt die Bildung der Amyloidfibrillen in Verbindung mit den ubiquitären reticuloendothelialen Zellen und nimmt an, daß die von diesen gebildeten Amyloidteilchen in der Grundsubstanz abgelagert werden. Andererseits wird auch eine Serumkomponente vermutet, weil zumindest ein Teil der Amyloidfasern aus im Serum gelöstem Alpha-Globulin entsteht. Gamma-Globulin, Fibrinogen oder andere Serumproteine könnten unspezifisch an die abgelagerten Amyloidfasern herantreten, was die verschiedenen biochemischen Befunde der Amyloidzusammensetzung erklärt.

Eine genaue Ausführung zur Ablagerung des Amyloids, die auch für die Frage der Einteilung der Amyloidose von Bedeutung ist, findet sich bei Missmahl (31). Er unterscheidet zwei Hauptformen:

1. Amyloidose mit Beginn an retikulären Fasern
2. Amyloidose mit Beginn an kollagenen Fasern.

Seiner Meinung nach beginnt die Amyloidose als gerichtete Einlagerung von amyloidem Eiweiß in Faserstrukturen. Diejenige Faserart, an der diese Einlagerung vonstatten geht, ist charakteristisch für die einzelnen Amyloidformen. Es kommen hauptsächlich retikuläre und kollagene Fasern in Frage.

Beginnt die Amyloidose an der retikulären Faser, so lassen sich folgende Vorgänge beobachten: zunächst wird das in die retikuläre Faser eingelagerte Lipoid herausgelöst. Dem folgt die gerichtete Einlagerung von amyloidem Eiweiß in diese Faser. Im weiteren Krankheitsverlauf lagert sich das Amyloid den bereits befallenen Fasern von außen an, wodurch polarisationsoptisch das Bild der im Amyloid liegenden Faser entsteht.

Diese polarisationsoptischen Befunde stehen in Widerspruch zu den elektronenoptischen. Hier scheint die feinfibrilläre Amyloidsubstanz

vor allem an die Grundsubstanz angelagert zu sein und keinen unmittelbaren Kontakt mit dem Fasergerüst zu haben (37).

Zusammenfassend lassen sich für die Amyloidose drei Definitionen geben, für die sich sowohl Beweise als auch Gegenbeweise finden (22):

1. sie ist eine Immunopathie
2. sie ist eine Stoffwechselkrankheit der Eiweißbildung
3. es handelt sich um eine Systemkrankheit des fibroretikulären oder fibrokollagenen Mesenchyms.

Bei einem Vergleich der drei beschriebenen Krankheitsverläufe ergeben sich eine Reihe von Gemeinsamkeiten: Es handelt sich um relativ junge Patienten im Alter beim Tode von 36, 45 und 39 Jahren. Stets fanden sich Anämie, Leukozytose und stark erhöhte Blutsenkungsreaktion, sowie im EKG Hinweise auf eine deutliche, wenn auch unterschiedliche Herzmuskelschädigung. Der Blutdruck wies zweimal hypotone und einmal normale Werte auf; regelmäßig lag eine Tachykardie vor. Ausgeprägte, z.T. extreme Ödeme wurden bei zwei Patienten beobachtet, eine Proteinurie stets. Die Leber war bei allen 3 Patienten leicht vergrößert, die Milz bei 2 Patienten palpabel. Besonders charakteristische Veränderungen zeigte das Serumprotein: Stets fand sich eine Erniedrigung der Albumine bei Vermehrung der Alpha-2-Globuline und bei jeweils 2 Patienten auch der Beta-Globuline und Gamma-Globuline, das Gesamteiweiß war zweimal erniedrigt und zwar extrem.

Bedeutsam erscheint auch, daß die Lymphogranulomatose trotz der ausgedehnten Amyloidose bei zwei Patienten ungewöhnlich schwach ausgeprägt war. Die Schwere der Amyloidose geht somit nicht dem Schweregrad der Lymphogranulomatose parallel. Dies hat Bedeutung insbesondere bei einem unserer Patienten, bei dem mit großer Wahrscheinlichkeit die Lymphogranulomatose als alleinige Ursache der Amyloidose in Betracht zu ziehen ist.

Der Amyloidbefall der Organe war bei unseren Patienten unterschiedlich hinsichtlich der Lokalisation (Tab. II), obwohl stets die Nieren betroffen waren und dies mit einem ausgeprägten nephrotischen Syndrom einherging. Amyloidablagerungen fanden sich auch regelmäßig in Leber und Milz. Zweimal war die Nebennierenrinde befallen, einmal die Mus-

kelschicht des Dünn- und Dickdarmes. Das Pankreas zeigte ebenso wie die Gefäße des Hodens nur einmal Amyloidablagerungen.

Die Kongorotprobe war bei zwei Patienten durchgeführt worden und zeigte beim Patienten Nr. 2 drei Wochen vor dem Tode einen Schwund von 26,7 %, beim Patienten Nr. 3 einen ansteigenden Schwund von 67,5 % sechs Wochen vor dem Tode.

Die Überlebenszeit der Patienten war sehr unterschiedlich und lag zwischen 6 und 113 Monaten.

Die Lymphogranulomatose ist als Grundkrankheit der Amyloidose in der Literatur seit langem bekannt. Bei den hier beschriebenen Krankheitsabläufen ist das gemeinsame Vorkommen beider Krankheiten durch die Obduktion bestätigt worden. Dennoch kann daraus nicht mit ausschließlicher Sicherheit die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die Amyloidose allein auf die Lymphogranulomatose zurückzuführen ist. Es gibt eine Reihe von Grundkrankheiten bei Amyloidose (siehe Seite 4), die auch bei unseren Patienten eine ursächliche Rolle bei der Entstehung des Amyloids gespielt haben könnten; so bei

Pat 1 die schwere nekrotisierende subakute Enterocolitis,

Pat 2 eine Malaria tropica. Da der Patient jedoch seit 1948 keine Malaria-symptome mehr aufwies, dürfte bei ihm nur die Lymphogranulomatose als Ursache der Amyloidbildung in Betracht kommen,

Pat 3 die im Gefolge der Lungeninfiltrationen aufgetretenen Bronchiektasen.

Daher kann als Ursache der Amyloidose nur beim 2. Patienten die Lymphogranulomatose als gesichert angesehen werden. Bei den anderen beiden Patienten ist eine Entscheidung über die Ursache letztlich nicht möglich.

Um Aussagen über die Symptome machen zu können, die auftreten, wenn eine Lymphogranulomatose durch eine Amyloidose kompliziert wird, wurden die Ergebnisse unserer Krankheitsverläufe in einer Tabelle (Tab. II) denen der Literatur gegenübergestellt. Über das gemeinsame Auftreten von Lymphogranulomatose und Amyloidose haben bei 5 Patienten berichtet: Müller (32, 11) und Vetter (44) bei jeweils zwei Patienten und Wallace (46) bei einem Patienten.

Dabei ergeben sich als Leitsymptome: Hepatosplenomegalie, Anämie, Proteinurie, Hypoproteinämie und Dysproteinämie, Ödeme, Diarrhoen sowie die Erhöhung der harnpflichtigen Stoffe im Blut. Soweit die Ergebnisse von Serumelektrophoresen vorliegen, ergab sich in Übereinstimmung mit unseren Befunden stets eine Erniedrigung der Albumine und eine Erhöhung der Alpha-2 und Beta-Globuline. Hingegen waren die Gammaglobuline nur bei 2 von 4 Patienten vermehrt.

Die Abgrenzung der Amyloidose von der Lymphogranulomatose ist zunächst schwer, da alle klinischen Einzelsymptome mehr oder minder deutlich häufig auch bei der Lymphogranulomatose ohne Amyloidose vorkommen können. Insbesondere gibt es keine Serumproteinkonstellation, die als typisch für das Auftreten einer Amyloidose bei Lymphogranulomatose angesehen werden könnte. Eine differentialdiagnostische Möglichkeit ergibt sich allein aufgrund des Eiweißbildes nicht. Erst wenn die Amyloidose zum nephrotischen Syndrom geführt hat, sind die Eiweißbefunde so stark ausgeprägt, daß sie kaum noch allein auf die Lymphogranulomatose bezogen werden können. Dies stimmt auch mit den Befunden Cohens (8) bei Patienten mit symptomatischer Amyloidose bei den verschiedensten, nicht lymphogranulomatösen Grundkrankheiten überein. Darüberhinaus finden sich jedoch einige Symptome, die als charakteristisch für das Auftreten einer Amyloidose im Gefolge einer Lymphogranulomatose angesehen werden müssen. Diese Symptome sind vom Organbefall abhängig und je nach dessen Stärke mehr oder weniger deutlich ausgeprägt.

Die Nierensymptome stehen bei den meisten Patienten im Vordergrund. Fast obligat ist im Endstadium ein nephrotisches Syndrom mit Proteinurie, Ödemen, Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie. Eine Proteinurie ist der früheste und charakteristischste Befund der Nierenamyloidose (48). Eine durch Amyloidbefall bedingte Nephrose fand sich bei allen unseren drei Patienten: Pat. Nr. 1 zeigte Spuren von Eiweiß im Urin, hatte einen Rest-N von 146 mg% und eine Harnstoff-Konzentration im Serum von 232 mg%. Bei Pat. Nr. 2 fanden sich deutliche Bein-Ödeme, Hypoproteinämie von 3,96 g%, massive Albuminurie von 12 %o Esbach und Hypercholesterinämie von 360 mg%, bei Pat. Nr. 3 Albuminurie von 11 %o Esbach, Hypoproteinämie von 3,2 g% sowie ausgeprägte generalisierte Ödeme.

Tab. II: Vergleichende Symptomatik bei 8 Patienten mit einer Amyloidose nach Lymphogranulomatose.. Angaben in Fallzahlen.

Autor	Müller	Vetter	Wallace	Klinikum Westend
Pat. Zahl	2	2	1	3
Anämie	2	2	1	3
Proteinurie	1	2	1	3
Erhöhter Rest-N	2	2	1	2
Hypoproteinämie	1	2	1	2
Dysproteinämie	2	2		3
Ödeme	2	1	1	2
Splenomegalie	1	2		2
Hepatomegalie	1	2		3
Erhöhte BSR	2	2		3
Hypotonie	2	2		2
Diarrhoen	2	2		1
Überlebenszeit der				
1. Lymphogranulomatose				
(Monate)	60	41		6
	60	60		113
				60
2. Amyloidose				
		1 Monat		4 Monate
		3 Monate		22 Monate
Amyloidablagerungen in				
Leber	1	1	1	3
Milz	1		1	3
Niere	2	2	1	3
Nebenniere		1	1	2
Dünn-Dickdarm				1
Pankreas				1
Hoden				1

Die Leber findet sich ebenfalls fast regelmäßig amyloidotisch degeneriert. Unter 8 Patienten war dies sechsmal nachweisbar (Tab. II). Klinisch steht dabei die Vergrößerung der Leber im Vordergrund, während Anzeichen für eine stärkere Beeinträchtigung der Leberzellfunktion selten sind. Nur bei einem Patienten wurde eine intensivere Leberzellschädigung mit Ikterus und Coma hepaticum beschrieben (19); im allgemeinen jedoch erreicht die Leberparenchymschädigung kein lebensbedrohliches Ausmaß (8). Bei unseren Patienten zeigte sich die Leberzellschädigung insbesondere am Verhalten der Gerinnungsfaktoren bzw. der Thromboplastinzeit. Diese betrug bei Pat. Nr. 1 54 %, bei Pat. Nr. 3 30 %. Bei Pat. Nr. 3 waren auch die Gerinnungsfaktoren deutlich erniedrigt: Prothrombin 15 %, Faktor VII 17 %. Bilirubin und alkalische Serumphosphatase waren bei keinem unserer Patienten erhöht.

Die Milz fand sich bei 5 von 6 Patienten vom Amyloid befallen (Tab. II). Dies führte jedoch nicht immer zu einer palpablen Vergrößerung. Da Splenomegalie ebenso wie Hepatomegalie auch zum engeren Symptomenkomplex der Lymphogranulomatose gehören, sind sie als Hinweis auf eine beginnende Amyloidose nicht verwertbar.

Von besonderer Bedeutung für die Erkennung einer Amyloidose im Gefolge einer Lymphogranulomatose sind also in erster Linie Symptome des nephrotischen Syndroms zu nennen, insbesondere die massive Albuminurie (7 von 8 Pat.), Hypoproteinämie (6 von 8 Pat.) und Dysproteinämie (7 von 7 Pat.) mit Anstieg der harnpflichtigen Stoffe im Serum (7 von 7 Pat.).

In den letzten Jahren sind weitere Ergebnisse von Untersuchungen an Amyloidosekranken mit den verschiedensten Grundkrankheiten berichtet worden (4, 37). Dabei zeigte sich, daß die klinische Symptomatik der Amyloidose, unabhängig von der Symptomatik der Grundkrankheit, im wesentlichen durch die Organlokalisation und die Intensität des Organbefalls bestimmt wurde. Auffallend ist, daß bei der Kombination der Amyloidose mit Lymphogranulomatose einige Organe nicht oder selten befallen sind (Lunge, Herz, Magen-Darm-Kanal, Nerven), die sonst üblicherweise bei der Kombination mit anderen Grundkrankheiten häufig betroffen sind. Es scheint somit eine Besonderheit der Amyloidose bei Lymphogranulomatose zu sein, daß sich das Amyloid nur in bestimmten

Organen abgelagert (Niere, Milz, Leber). Dem ist entgegenzuhalten, daß die Zahl der veröffentlichten Fälle von Amyloidose bei Lymphogranulomatose mit genauen klinischen und pathologisch-anatomischen Angaben sehr klein ist, und daß fast alle diese Beobachtungen zu einer Zeit erfolgt sind, als die Untersuchungsmöglichkeiten mit dem Polarisationsmikroskop und bestimmten Färbungen noch nicht bekannt waren und somit kleinste Amyloidablagerungen in den Geweben noch nicht erkannt werden konnten.

Aufgrund der Angaben in der Literatur über das Auftreten einer Amyloidose bei anderen Grundkrankheiten wäre in stärkerem Ausmaße mit einem Befall des Gastrointestinaltraktes zu rechnen. Er führt zu Stuhlunregelmäßigkeiten, besonders häufig auch zu Diarrhoen. Durchfälle wurden bei 4 der in der Literatur beschriebenen Krankheitsverläufe von Amyloidose mit M. Hodgkin als Grundkrankheit und bei einem unserer Patienten beobachtet, jedoch wurde nur einmal eine Amyloidablagerung im Darm nachgewiesen. Gerade bei diesem Patienten jedoch dürfte die gleichzeitige Enterocolitis als Ursache der Diarrhoen anzusehen sein. Inwieweit die Diarrhoen auf nicht nachgewiesenen Amyloidablagerungen beruhen, bleibt demnach offen. Für das Vorkommen von Amyloidablagerungen im Darm der Lymphogranulompatienten spricht, daß diese Organlokalisation bei generalisierter Amyloidose ohne Lymphogranulomatose sehr häufig zu beobachten ist, wie sich durch die Rektumbiopsie leicht nachweisen läßt.

Der Befall des Gastrointestinaltraktes mit Amyloid soll außerdem zu Abdominalschmerzen führen. Zwei unserer Patienten klagten über anhaltenden Druckschmerz im Oberbauch, jedoch wurde bei nur einem eine Darmamyloidose nachgewiesen.

Hartwich (14) berichtet über einen Lymphogranulompatienten mit Magenschmerzen, bei dem die Gastroskopie erosive Schleimhautdefekte mit diffusen Hämorrhagien und die spätere Obduktion eine Magen-Amyloidose ergab.

Das Herz wird vorwiegend bei der primären Amyloidose befallen, jedoch findet man Herzsymptome (Rhythmusstörungen oder Insuffizienzzeichen) auch bei der sekundären Amyloidose, und zwar in 54 %, wie bei 42 Pa-

tienten mit sekundärer Amyloidose bei unterschiedlichen Grundkrankheiten nachgewiesen wurde (4). Die Herzinsuffizienz kann digitalisrefraktär sein (7). Die EKG-Veränderungen sind nicht einheitlich (17), häufig wird eine Niedervoltage gefunden, so auch bei zwei der fünf Beobachtungen von Amyloid bei Lymphogranulomatose in der Literatur und bei einem eigenen Patienten. Ob diese allerdings durch einen Amyloidbefall des Herzens bedingt war oder durch die Amyloidnephrose, bleibt offen. In keinem der drei Obduktionsbefunde wird ein Amyloidbefall des Herzens erwähnt.

Im Bereich des Rachens wird Amyloid gelegentlich in der Zunge und der Gingiva eingelagert. Der Befall der Zunge führt zur Makroglossie, die fast nur bei primärer Amyloidose beobachtet wurde, bei einem Patienten jedoch auch bei sekundärer Amyloidose (4).

Die Lungen können Amyloid diffus oder knotig speichern, ebenso der Bronchialbaum, die Trachea oder der Larynx.

Amyloidablagerungen im Bereich peripherer Nerven werden z.T. als recht häufig beschrieben. So gibt Senn (37) eine Beteiligung bei 58 % unter 14 Patienten an, die klinisch als Polyneuropathie (vorwiegend der unteren Extremitäten) imponierte. Bei der Beurteilung der Beschwerden von Patienten mit Amyloidose bei Lymphogranulomatose ist jedoch zu berücksichtigen, daß neuritische Erscheinungen auch durch die Lymphogranulomatose selbst hervorgerufen werden können. Wesentliche polyneuritische Beschwerden waren bei unseren Patienten wie auch bei den in der Literatur beschriebenen nicht aufgetreten.

Labordiagnostisch sind für die Amyloidose von besonderer Bedeutung (Cohen 8):

der Bromthaleintest, der bei Amyloidose oft eine erhöhte Retention aufweist, sowie

die alkalische Serumphosphatase, die häufig deutlich erhöht ist.

Beide Untersuchungen bringen nicht selten bereits pathologische Ergebnisse, wenn eine Vergrößerung von Leber oder Milz noch nicht vorliegt (4).

Diagnosemöglichkeiten der Amyloidose

Eine der älteren Methoden zum Nachweis einer Amyloidose ist die Kongorotprobe nach Bennhold (2). Cohen (8) gibt aufgrund seiner Erfahrungen folgende diagnostischen Werte für den Kongorottest an: bei einem Farbstoffschwund von 80 % oder mehr liegt Amyloid beinahe mit Gewißheit vor, bei 60 bis 79 % ist eine Amyloidose wahrscheinlich, bei 40 bis 59 % kann man eine Diagnose nicht stellen, und der Test sollte nach mehreren Monaten wiederholt werden. Ein Farbstoffschwund von weniger als 40 % ist als negativ in Hinsicht auf eine Amyloidose zu bewerten.

Bei zwei unserer Patienten ist im Verlauf der Krankheit der Verdacht auf eine Amyloidose aufgetaucht: beim einen (R. H.) wurde 13 Monate vor dem Tode ein Schwund von 36 %, 2 Monate später von 41 % gemessen. Diese Werte waren zunächst zu gering, um eine Amyloidose zu sichern. Erst 2 Monate vor dem Tode erbrachte ein dritter Test 68 % und machte damit das Vorliegen einer Amyloidose wahrscheinlich. Beim anderen Patienten (K. H.) wurde noch 3 Wochen vor dem Tode ein Farbstoffschwund von nur 27 % gemessen.

Die Aussagekraft der Kongorotprobe ist gering (37), ihr differentialdiagnostischer Wert nur bei hochpathologischem Ergebnis gegeben, da ein positives Ergebnis nur dann zustande kommt, wenn das Amyloid der Blutbahn anliegt (28), was nur bei den periretikulären Amyloidosen der Fall ist. Bei den perikollagenen Amyloidosen hingegen reicht die Kongorotaufnahme aus der Blutbahn nicht aus. Daher kommt der Gewebsbiopsie eine besondere diagnostische Bedeutung zu. Am besten eignet sich hierzu die Rektumschleimhaut (37, 28, 29, 30, 10), insbesondere bei Verdacht auf eine generalisierte Amyloidose. Der Eingriff ist gefahrlos, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses hoch. Er ist auch für Verlaufskontrollen geeignet.

Eine Biopsie von Leber (38) oder Niere ist dann erforderlich, wenn die Rectumbiopsie negativ blieb, klinisch aber der Verdacht auf Amyloidose besteht. Weiterhin käme eine Biopsie von der Gingiva in Frage. Positive Befunde sind jedoch nicht häufig.

Die kombinierte Untersuchung des Biopsiematerials mit Hilfe der Ultraviolett-mikroskopie nach Färbung mit Thioflavin-T und der Polarisationsmikroskopie nach Kongorotfärbung hat die beste Aussicht auf Früherfassung einer Amyloidose (37). Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt eine Amyloidose dann vor, wenn Thioflavin-T- oder kongorot-positives Material in den Basalmembranen und der Tunica propria der Rectumschleimhaut, in den Disse'schen Räumen der Leber und im Retikulum der Milz abgelagert gefunden wird (37). Ein negativer Biopsiebefund schließt jedoch eine Amyloidose nicht aus (8). Der Verdacht auf das Vorliegen einer Amyloidose im Verlauf einer Lymphogranulomatose und damit die Indikation zur Rectumbiopsie ergeben sich beim Hinzutreten folgender Symptome:

- ungeklärte Proteinurie,
- Ödeme,
- verstärkte Hepato- und Splenomegalie,
- Erhöhung der harnpflichtigen Stoffe im Serum,
- deutliche Dysproteinämie,
- massive Diarrhoen ungeklärter Ursache.

Darüberhinaus können die folgenden Symptome den Verdacht auf eine Amyloidose verstärken (28):

- ungeklärte Herzvergrößerung,
- ungeklärte Polyneuritis,
- cardiale Insuffizienz aus unbekannten Gründen mit schlechter therapeutischer Beeinflussbarkeit,
- Blutungsneigungen unbekannter Ursache,
- Makroglossie,
- Hautinfiltrationen typischer Art.

Amyloidentstehung bei Lymphogranulomatose

Angesichts der ungeklärten Genese der Amyloidose wie auch der Lymphogranulomatose ist es schwer, Aussagen zur Ursache der Amyloidentstehung bei der Lymphogranulomatose zu machen. Die frühere Annahme, der Amyloidose liege eine Paraproteinose zugrunde, ist sicher nicht mehr haltbar (22, 36). Doch ist nach Wildhack (47) die Dysproteinämie eine

wesentliche Voraussetzung für die Entstehung der Amyloidose. Müller (32) geht von der Hypothese aus, daß die Sternberg'schen Riesenzellen aus den Nukleolen ein pathologisches Sekret abgeben, das im Laufe der Zeit als Amyloid abgelagert werde.

Über die Rolle der Cytostatica während der Chemotherapie der Lymphogranulomatose äußert sich Cardell (6) an Hand von 22 Krankheitsverläufen: unter 8, mit Stickstofflost oder TEM behandelten Lymphogranulomatose-Patienten, war es bei 4 zu einer Amyloidose gekommen, während von den übrigen, nicht cytostatisch Behandelten keiner eine Amyloidose aufwies. Cardell schließt hieraus, daß die Lymphogranulomatose die Amyloidbildung zwar einleite, die Cytostatika sie aber zu fördern vermöchten. Beim Auftreten von Ödemen oder Proteinurie unter der Chemotherapie sollte diese daher abgebrochen werden. Diese Hypothese wurde gestützt durch die experimentellen Untersuchungen von Teilum (42), der bei Mäusen durch Stickstofflost die Entwicklung einer Amyloidose nach Caseininjektionen fördern konnte. Nach seiner Meinung steigert Stickstofflost die Depression der aktiv proliferierenden mesenchymalen Zellen und damit die Amyloidbildung. Ähnlich äußern sich Azzopardi (1) und Kilburn (19).

Dem sind die Ergebnisse von Razis (33) entgegenzusetzen, da dieser einerseits einen Patienten mit Lymphogranulomatose und Amyloidose beobachtete, der kein Stickstofflost erhalten hatte, und weil sich unter seinen 1.269 Patienten mit Lymphosarkom keiner mit einer Amyloidose befand, obwohl Stickstofflost häufig zur Behandlung angewandt worden war.

Die Wirkung von ionisierenden Strahlen auf die Amyloidbildung untersuchte Turunen (43) an Mäusen: sekundäre durch Caseinatinjektionen hervorgerufene Amyloidablagerungen fanden sich bevorzugt in jenen Gewebsbereichen, in denen es durch die Bestrahlung zu Gewebstnekrosen gekommen war. Auch war die Schwere der Amyloidose bei den bestrahlten Mäusen höher als bei den nicht bestrahlten.

Klinisch wird es schwer sein, Aussagen über die Bedeutung der ionisierenden Strahlen oder der Chemotherapie für die Entstehung und den Verlauf der Amyloidose zu machen, da ein Vergleichs-Krankengut Unbe-

handelter mit einer ausreichend langen Überlebenszeit heute nicht mehr zur Verfügung steht.

Therapie

Eine spezifische Therapie der Amyloidose gibt es nicht (8). Der Versuch, mit Corticosteroiden den Verlauf einer Amyloidnephrose zu beeinflussen, blieb ohne Erfolg. Cohen (8) und auch Maxwell (27) raten daher von der Anwendung von Corticosteroiden ab. Bei der sekundären Amyloidose kann nur die erfolgreiche Behandlung des Grundleidens eine Besserung herbeiführen, zuweilen bis zum völligen Verschwinden des Amyloids (45). Waldenström (45) berichtet von einer extrem großen Amyloidleber, bei der die Diagnose durch Leberbiopsie gesichert war. Nach erfolgreicher Behandlung des Grundleidens verschwand die Leberamyloidose vollständig. Ähnliches berichtete Martini (26) über den Verlauf einer Amyloidnephrose. Bei den beiden Patienten lag aber keine Lymphogranulomatose als Grundkrankheit vor.

Prognose

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Amyloidose nach Lymphogranulomatose beträgt 57 Monate. Müller (32) ermittelte eine mittlere Überlebenszeit von 3 - 4 Jahren.

Haupttodesgründe sind die Amyloidnephrose und die hierdurch bedingte Urämie.

Es liegen keine Literaturberichte vor, ob und inwieweit die Amyloidose sich bei einer Remission der Lymphogranulomatose zurückzubilden vermag. Unsere Beobachtung, daß zwischen der Schwere der Lymphogranulomatose und dem Ausmaß der Amyloidose kein unmittelbarer Zusammenhang besteht, spricht gegen eine wesentliche therapeutische Beeinflussbarkeit.

D ZUSAMMENFASSUNG

Der Krankheitsverlauf einer Lymphogranulomatose wird in 4,2 % durch eine Amyloidose kompliziert. Diese tritt vorwiegend bei Patienten im mittleren Lebensalter auf und zwar durchschnittlich etwa 4 - 5 Jahre nach Beginn der Lymphogranulomatose. Zwischen der Schwere des klinischen Krankheitsbildes der Lymphogranulomatose und dem Ausmaß der Amyloidose besteht kein faßbarer Zusammenhang.

Morphologisch ist die Amyloidose bei Lymphogranulomatose stets in den Nieren sowie in Leber und Milz lokalisiert. Die klinische Symptomatik ist durch eine massive Proteinurie und Ödeme, durch Hypoproteinämie, eine Vermehrung der Alpha-2 und der Beta-Globuline sowie deutlich gesteigerte Blutsenkungsreaktion, durch Hepatosplenomegalie und Anämie charakterisiert. Über 3 eigene Beobachtungen wird berichtet. Die mittlere Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug 57, seit dem Auftreten der Amyloidose ca. 7 Monate.

Die Amyloidose nach Lymphogranulomatose ist anscheinend therapieresistent. Über die Bedingungen, die im Verlauf einer Lymphogranulomatose zur Amyloidose führen, sind wesentliche Anhaltspunkte nicht zu finden.

E LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Azzopardi, J. G.; T. Lehner: Systemic amyloidosis and malignant disease
J. clin. Path. 19, 539-548, 1966
- 2 Bennhold, H.: Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkranken
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 34, 313-315, 1922
- 3 Bitter, T.: Amyloidose
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 29, 51-74, 1970
- 4 Brandt, K.; Edgar S. Catheart; Alan S. Cohen: A Clinical Analysis of the Course and Prognosis of Forty-Two Patients with Amyloidosis
Amer. J. Med. 44, 955-969, 1968
- 5 Caesar, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichem Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten
Schweiz. Z. allg. Path. 24, 387-396, 1961
- 6 Cardell, B. S.: Role of Cytotoxic Agents in Production of Amyloidosis in Hodgkin's Disease
Brit. med. J. I, 2, 1145-1148, 1961
- 7 Cassidy, J. T.: Cardiac Amyloidosis
Ann. intern. Med. 55, 989-994, 1961
- 8 Cohen, A. S.: Amyloidosis
New. Engl. J. Med. 277, I, 522-530, 574-583, 628-638, 1967
- 9 Dahlin, D. C.: Secondary Amyloidosis
Ann. intern. Med. 241, 105-119, 1949
- 10 Fentem, P. H.; L. A. Turnberg; K. G. Wormsley: Biopsy of the rectum as an aid to the Diagnosis of Amyloidosis
Brit. med. J., 364-367, 1962 I
- 11 Fischer, I.: Beitrag zur Amyloidose bei Lymphogranulomatose
D. dtsh. Gesundh.-Wes., 10. Jhrg., 97-98, 1955
- 12 Gras, J.; J. Latorre; J. Gamissans: Hypo-Agamma-Globulinämie bei einem Fall von Amyloidose
Klin. Wschr. 32, 968, 1954
- 13 Härtter, W.: Statistische Untersuchungen über Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Amyloidose
Dtsch. med. Wschr. 74. Jhrg., 45, 1359-1362, 1949

- 14 Hartwich, G.; K. Elster; R. Ottenjann: Hämorrhagisch-erosive Antrum-gastritis auf dem Boden einer Amyloidose bei Lymphogranulomatose
Med. Klin. 65, 2117-2120, 1970
- 15 Henning, H.: Amyloidose bei Agammaglobulinämie, Aussprache zum Vortrag "Kongenitale Defektdysproteinämien"
v. H. Bennhold
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 666, 1956
- 16 Hüsselmann, H.: Beitrag zum Amyloidproblem aufgrund von Untersuchungen am menschlichen Herzen
Virchows Arch. path. Anat. 327, 607-628, 1955
- 17 Kabelitz, H. J.: Lexikon und Atlas der Elektrokardiographie (Medica, Stuttgart)
2. verb. Aufl. 1970
- 18 Kennedy, J. S.: Sulphur-35 in Experimental Amyloidosis
J. Path. Bact. 83, 165-181, 1962
- 19 Kilburn, K. H.: Secondary Amyloidosis and Hepatic Failure in Hodgkin's Disease
Amer. J. Med. 24, 654-658, 1958
- 20 Kimball, K. G.: Amyloidosis in Association with Neoplastic Disease
Ann. intern. Med. 55, 958-974, 1961
- 21 Krücke, W.: Die Paramyloidose
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 11, 299-378, 1959
- 22 Letterer, E.: Zur Problematik der Amyloidose
Path. et Microbiol. 27, 782-791, 1964
- 23 Letterer, E.; R. Caesar; A. Vogt: Studien zur elektronenoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids
Dtsch. med. Wschr. 85, 1909-1910, 1960
- 24 Letterer, E.: Allgemeine Pathologie
(Thieme 1959, Stuttgart) S. 230-238, 246-247
- 25 Loeschke, H.: Vorstellungen über das Wesen von Hyalin u. Amyloid auf Grund von serologischen Versuchen
Beitr. path. Anat. 77, 231-239, 1927
- 26 Martini, G. A.: Beitrag zum Heilverlauf der Amyloidnephrose
Klin. Wschr. 30, 934-937, 1952
- 27 Maxwell, M. H.; Donald A. Adams; R. Goldmann: Corticosteroid therapy of Amyloid Nephrotic Syndrome
Ann. intern. Med. 60, 539-555, 1964

- 28 Missmahl, H. P.: Diagnose der generalisierten Amyloidose
Dtsch. med. Wschr. 90, 394-396, 1965
- 29 Missmahl, H. P.: Rectumbiopsie zum Nachweis des Amyloids
Dtsch. med. Wschr. 88, 1783-1785, 1963
- 30 Missmahl, H. P.: Diagnose einer primären, perikollagenen Amyloidose
mit Hilfe der Rectumbiopsie
Dtsch. med. Wschr. 89, 122-124, 1964
- 31 Missmahl, H. P.: Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern?
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65, 439-442, 1959
- 32 Müller, I.: Amyloidose bei Lymphogranulomatose
Diss., Leipzig 1957
- 33 Razis, D. V.; Henry D. Diamond; Lloyd F. Craver: Hodgkin's Disease Associated with other malignant Tumors and certain nonneoplastic diseases
Amer. J. Med. Sci. 238, 327-335, 1959
- 34 Roth, H.: Über Fragen der statistischen Häufigkeit der allgemeinen Amyloidose
Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 13, 148-160, 1953
- 35 Schmitz-Moormann, P.: Zur Biochemie des Amyloid
Virchows Arch. path. Anat. 339, 45-52, 1965
- 36 Schneider, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 44, 2-102, 1964
- 37 Senn, H. J.; H. J. Heiniger; H. Bürki; U. Rieder: Zur klinischen Diagnose der Amyloidose
Schweiz. med. Wschr. 96. Jhrg., 41, 1363-1374, 1966
- 38 Sherlock, S.: Aspiration Liver Biopsy
Lancet 1945 II, 397
- 39 Sternberg, C.: Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose
Ergebn. allg. Path. path. Anat. 30, 1-76, 1936
- 40 Strukov, A. J.; V. V. Serov; L. V. Paoliklima: On the pathogenesis of Amyloidosis
Virchows Arch. path. Anat. 336, 550-563, 1962/63
- 41 Teilum, G.: Amyloidosis secondary to Agammaglobulinaemia
J. Path. Bact. 88, 317-320, 1964

- 42 Teilum, G.: Pathogenesis of Amyloidosis. The Two-Phase Cellular theory of Local Secretion
Acta path. microbiol. scand. 61, 21-45, 1964
- 43 Turunen, M.; Harald Teir: Ganzkörperrentgenbestrahlung und Amyloidose
Virchows Arch. path. Anat. 334, 251-255, 1961
- 44 Vetter, H.: Amyloidose bei Lymphogranulomatose /
Diss., Hamburg, 1959
- 45 Waldenström, H.: Über das Entstehen und Verschwinden des Amyloids beim Menschen
Klin. Wschr. 6, 2235-2237, 1927
- 46 Wallace, S. L.; Daniel J. Feldmann; Irving Berlin; Charles Harris; Irvin A. Glass: Amyloidosis in Hodgkin's disease
Amer. J. Med. 8, 552-557, 1950
- 47 Wildhack, R.: Amyloidose bei Lymphogranulomatose
Z. klin. Med. 154, 286-292, 1956/57
- 48 Zuckerbrod, M.; Benjamin Rosenberg; Herbert Kayden: Renal Insufficiency and Hypertension associated with secondary Amyloidosis
Amer. J. Med. 21, 227-231, 1956

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Gerhartz
für die freundliche Überlassung des Themas und
seine Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 26.4.1948 wurde ich, Frank von Au, in Berlin als Sohn des jetzigen U-Bahnfahrers Peter von Au und seiner Ehefrau Käte von Au, geb. Zwirblat, geboren.

1954-1957 besuchte ich die 19. Grundschule (Berlin-Kreuzberg),
1957-1960 die 20. Grundschule (Berlin-Kreuzberg),
1960-1963 die Borsig Schule (Mittelschule, Berlin-Kreuzberg).

1963 wechselte ich auf die Robert-Koch-Oberschule (Gymnasium, Berlin-Kreuzberg) über. Ich besuchte dort einen Aufbauzweig.

Das Reifezeugnis erlangte ich am 27. Februar 1968.

Am 24.5.1968 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der FU-Berlin. Am 10.4.1969 bestand ich das Vorphysikum (Note: "sehr gut"), am 17.3.1971 das Physikum (Note: "gut") und am 31.7.1974 das Staatsexamen (Note: "sehr gut").

Die Approbation wurde am 2.2.1976 erteilt. Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt tätig.

